

Hematologische veranderingen bij malaria

Hematological alterations in malaria

Q. de Mast

Samenvatting

Op 29 maart 2011 promoveerde dhr. drs. Q. de Mast aan de Radboud Universiteit te Nijmegen op het promotieonderzoek getiteld: 'Hematologische veranderingen bij malaria'. Promotoren waren prof. dr. A.J. van der Ven en prof. dr. R.W. Sauerwein van het Universitair Medisch Centrum St Radboud en prof. dr. Ph.G. de Groot van het Universitair Medisch Centrum Utrecht. Dr. R. Fijnheer van het UMC Utrecht was copromotor. De belangrijkste bevindingen uit het proefschrift staan hieronder beschreven. (*Ned Tijdschr Hematol 2011;8:184-6*)

Summary

On March 29th 2011, Q. de Mast defended his thesis, entitled 'Hematological alterations in malaria' at the Radboud University in Nijmegen. Promotors were A.J. van der Ven, MD, PhD, and R.W. Sauerwein, MD, PhD, from the Radboud University Nijmegen Medical Centre and Ph.G. de Groot, MD, PhD, from the University Medical Centre Utrecht. R. Fijnheer, MD, from the University Medical Centre Utrecht was copromotor. The most important findings of this thesis are described below.

Inleiding

Malaria is 1 van de belangrijkste armoedegerelateerde ziekten, waaraan jaarlijks ongeveer 1 miljoen mensen overlijden. Van de 5 soorten malariaparasieten die de mens infecteren, is *Plasmodium falciparum* verantwoordelijk voor het overgrote deel van de morbiditeit en mortaliteit. Een malaria-infectie gaat vaak gepaard met anemie en trombopenie. In het proefschrift zijn de oorzaken en gevolgen van deze hematologische veranderingen bestudeerd. Het proefschrift bestaat uit 2 delen. Deel 1 beschrijft studies over malariageassocieerde anemie, waarbij de nadruk ligt op het effect van malaria op de ijzerhomeostase van de gastheer. In deel 2 worden de oorzaken en gevolgen van trombopenie besproken.

Hepcidine als regulator van ijzerhomeostase

Anemie is een belangrijke oorzaak van sterfte bij mala-

ria. De etiologie van de malaria-geassocieerde anemie is complex en multifactorieel. Er is afbraak van geïnfecteerde en niet-geïnfecteerde erythrocyten en de erythropoëse is geremd. Een verminderde beschikbaarheid van ijzer voor aanmaak van hemoglobine speelt bij het laatste een rol. Niet alleen een absoluut tekort aan lichaamsijzer, maar ook een verstoorde verdeling van ijzer over het lichaam kan leiden tot een verminderd aanbod van ijzer aan het erytron. Het 10 jaar geleden ontdekte hormoon hepcidine speelt hierin een centrale rol. Hepcidine remt 2 belangrijke processen in de ijzerhomeostase: de ijzeropname in de darm en het recyclen van ijzer afkomstig van verouderde erythrocyten door macrofagen. Het gevolg is een functioneel ijzergebrek met een daling in het circulerend ijzer en opslag van ijzer in de milt en in macrofagen van het reticulo-endotheliale systeem. De productie van hepcidine wordt gestimuleerd door inflammatoire cytokines; hypoxie en anemie remmen de productie.

Auteur: dhr. dr. Q. de Mast, internist-infectioloog, afdeling Algemeen Interne Geneeskunde (456), Universitair Medisch Centrum St Radboud, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen, tel.: 024 361 88 22, e-mailadres: q.demast@aig.umcn.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: Dit onderzoek is ondersteund door een junioronderzoekersbeurs van het UMC St Radboud. Verder hebben de Janlvo Stichting, de Noaber Stichting en de Hoge Dennen Stichting financieel bijgedragen aan de totstandkoming van dit proefschrift.

Trefwoorden: ADAMTS13, anemie, ijzer, hepcidine, malaria, trombopenie, von-willebrandfactor

Key words: ADAMTS13, anemia, hepcidin, iron, malaria, thrombocytopenia, von Willebrand factor

Malaria verstoort de ijzerbalans

Met behulp van nieuwe serum- en urinetesten voor hepcidine zijn veranderingen in de ijzerhuishouding bij verschillende groepen malariapatiënten bestudeerd. Tanzaniaanse kinderen met een acute malaria-infectie bleken een sterk verhoogd hepcidinegehalte in de urine te hebben, ondanks het feit dat ze diep anemisch waren (gemiddelde hemoglobine 4,8 mmol/l). Dit verhoogde hepcidine ging gepaard met een maldistributie van ijzer met functioneel ijzergebrek.¹ Malariabehandeling zorgde voor een snelle daling van het hepcidinegehalte met afgifte van opgeslagen ijzer aan het serum.

Maar ook bij asymptomatische malaria werden al verstoringen in de ijzerhomeostase gevonden. Bij asymptomatische malaria zijn malariaparasieten in het bloed aanwezig zonder begeleidende klinische symptomen. Het is een veel voorkomende chronische aandoening in de tropen, die vaak niet of pas laat wordt gediagnosticeerd en behandeld. Indonesische schoolkinderen met asymptomatische parasitemie bleken een licht verhoogd serumhepcidinegehalte te hebben met een lager hemoglobinegehalte.² Dat een licht verhoogd hepcidine al functionele gevolgen heeft voor de inbouw van ijzer in hemoglobine, liet een studie bij Nederlandse vrijwilligers zien, die deelnamen aan een experimentele malaria-infectie in het Universitair Medisch Centrum St Radboud.³ Ondanks een slechts lichte stijging van het hepcidinegehalte in de vroege fase van malaria, daalde het hemoglobinegehalte van reticulocyten (Ret-Hb) – een maat voor de ijzeropname in het beenmerg over de afgelopen 2-4 dagen – sterk. Malaria, anemie en ijzergebrek zijn bekende complicaties tijdens zwangerschap. Of het transport van ijzer van moeder naar kind verandert in de aanwezigheid van malariaparasieten in de placenta (placentamalaria) was onbekend. In een studie bij primigravida uit Gabon en hun pasgeborenen bleek dat de ijzerhuishouding van het kind niet negatief werd beïnvloed door de aanwezigheid van placentamalaria of anemie bij de moeder.⁴ Het ijzertransport van moeder naar kind blijft dus zo lang mogelijk gehandhaafd voor de foetale erytropoëse en voor andere vitale ontwikkelingsprocessen.

Consequenties voor ijzertherapie

Ijzerdeficiëntie komt veel voor in tropische landen. De veiligheid van universele ijzersuppletie aan kinderen in malariagebieden staat echter ter discussie sinds een grote studie in Tanzania een toegenomen sterfte liet

zien van ijzertherapie bij kinderen met voldoende ijzerreserve.⁵ In reactie hierop adviseerde de Wereldgezondheidsraad ijzertherapie alleen te geven aan kinderen met een bewezen ijzertekort. Welke screeningstest hiervoor moet worden gebruikt, is echter onduidelijk. De studies in dit proefschrift laten zien dat veel traditionele ijzerparameters, waaronder de recentelijk vaak gepropageerde verhouding van de serumtransferrinereceptor (sTfR) met het ferritine, hiervoor niet goed bruikbaar zijn.^{2,3} Het gehalte van Ret-Hb en van serumhepcidine zijn veelbelovende alternatieven voor de toekomst. Ook suggereren de studies in dit proefschrift dat het combineren van ijzertherapie met malariabehandeling, iets wat vaak in de praktijk wordt gedaan, niet zinvol is, omdat het ijzer niet beschikbaar komt voor de erytropoëse. In gebieden met een hoge prevalentie van asymptomatische parasitemie kan de effectiviteit van universele ijzersuppletieprogramma's negatief worden beïnvloed door de gestoorde ijzeropname.

Malaria als een secundaire trombotische microangiopathie?

Het tweede deel van het proefschrift gaat over de oorzaken en de gevolgen van trombopenie bij malaria. Bij gezonde vrijwilligers die experimenteel werden besmet met malaria in Nijmegen bleek de daling in het aantal bloedplaatjes al zeer vroeg tijdens de infectie op te treden – nog voordat er klinische symptomen van malaria waren.⁶ Deze daling bleek niet te worden veroorzaakt door een remming van de trombopoëse, door activatie van trombocyten of door een diffuse intravasale stolling.⁷ Wel bleek het ontstaan van trombopenie samen te vallen met het optreden van endotheelcelactivatie met het vrijmaken van het stollingseiwit von-willebrandfactor (vWF).⁶ Dit eiwit speelt een centrale rol in de adhesie van trombocyten aan endotheel op plaatsen van vaatschade. Een toegenomen deel van het circulerende vWF bleek in een glycoproteïne-1b-bindende conformatie te zijn, waardoor het spontaan trombocyten kan binden. Onvoldoende proteolyse van protrombogene 'ultra large' vWF-multimeren (UL-vWF) door een deficiëntie in de metalloprotease ADAMTS13 is de oorzaak van de zeldzame ziekte trombotisch trombocytopenische purpura (TTP). Ernstige malaria en TTP hebben deels dezelfde klinische symptomen (neurologische uitval, trombopenie, nierinsufficiëntie en uitval van

Aanwijzingen voor de praktijk

- 1.** Bij het beoordelen van de ijzerstatus dient niet alleen rekening te worden gehouden met de geschatte hoeveelheid totaallichaamsijzer, maar ook met de verdeling van ijzer in het lichaam.
- 2.** Het toedienen van ijzersupplementen vroeg tijdens malariabehandeling lijkt niet zinvol.
- 3.** Traditionele biochemische ijzerparameters hebben een beperkte waarde in de screening op absoluut ijzergebrek in malariagebieden; het hemoglobinegehalte van reticulocyten en het serumhepcidine zijn veelbelovende alternatieven.
- 4.** Trombopenie bij malaria wordt waarschijnlijk veroorzaakt door endotheelcelactivatie met vrijmaken van het stollingseiwit von-willebrandfactor.

andere organen). In een studie op het Indonesische eiland Sumba bleek dat een ADAMTS13-deficiëntie met circulerend UL-vWF ook kan worden gevonden bij malaria. Samenvattend heeft malaria dus klinische en laboratoriumkenmerken van een secundaire trombotische microangiopathie.^{8,9}

Conclusies

Anemie en trombopenie komen frequent voor bij malaria. De expressie van hepcidine is gestimuleerd tijdens malaria, hetgeen leidt tot functioneel ijzertekort met een toename van anemie en een verminderde effectiviteit van ijzersupplementen. Endotheelcelactivatie met vrijmaken van vWF lijkt verantwoordelijk voor het ontstaan van trombopenie. Overmatige adhesie van trombocyten aan endotheel kan leiden tot verstoringen in de microcirculatie en verklaart een deel van de complicaties van malaria.

Referenties

1. De Mast Q, Nadjm B, Reyburn H, Kemna EH, Amos B, Laarakkers CM, et al. *J Infect Dis* 2009;199:253-62.
2. De Mast Q, Syafruddin D, Keijmel S, Riekerink TO, Deky O, Asih PB, et al. *Haematologica* 2010;95:1068-74.
3. De Mast Q, Van Dongen-Lases EC, Swinkels DW, Nieman AE, Roestenberg M, Druilhe P, et al. *Br J Haematol* 2009;145:657-64.
4. Van Santen S, De Mast Q, Luty AJ, Wiegerinck ET, Van der Ven AJ, Swinkels DW. *Am J Trop Med Hyg* 2011;84:148-51.
5. Sazawal S, Black RE, Ramsan M, Chwaya HM, Stoltzfus RJ, Dutta A, et al. *Lancet* 2006;367:133-43.
6. De Mast Q, Groot E, Lenting PJ, De Groot PG, McCall M, Sauerwein RW, et al. *J Infect Dis* 2007;196:622-8.
7. De Mast Q, De Groot PG, Van Heerde WL, Roestenberg M, Van Velzen JF, Verbruggen B, et al. *Br J Haematol* 2010;151:495-503.
8. De Mast Q, Groot E, Asih PB, Syafruddin D, Oosting M, Sebastian S, et al. *Am J Trop Med Hyg* 2009;80:492-8.
9. Lopez JA. *Blood* 2010;115:1317-8.

Ontvangen 3 mei 2011, geaccepteerd 16 mei 2011.